



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

100 28 625.9

Anmeldetag:

9. Juni 2000

Anmelder/Inhaber:

Dr. Achim Wixforth, München/DE

Bezeichnung:

Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation von
Materie auf Festkörperoberflächen

IPC:

B 81 C, C 12 M, F 04 B

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. März 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky



3

Wixforth

Zusammenfassung

Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation von Materie auf Festkörperoberflächen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur gezielten Manipulation von Materie an der Oberfläche eines Festkörpers. Unter Materie sind hierbei allgemein feste Stoffe, Flüssigkeiten, Gase, aber auch biologische Systeme wie Zellen, Makromoleküle etc. zu verstehen. Unter "Festkörper" sollen insbesondere solche mit einer gewissen Funktionalität (wie z.B. Halbleiter) verstanden sein.

Das Verfahren ist in der Lage, kleinste Mengen von Materie gezielt auf der Oberfläche eines Festkörpers zu bewegen, zu portionieren und zu vereinzeln. Dabei können auch mehrere u.U. verschiedene Materiemengen getrennt voneinander unabhängig verschoben werden. Eine mögliche Anwendung wäre somit zum Beispiel, eine physiko-chemische Reaktion aus zwei oder mehr Komponenten kleinster Stoffmengen an einem vorherbestimmbaren Ort auf dem Festkörper auszulösen (Stichwort Nano- oder Femtochemie, Lab-on-the-Chip). Auch feste Materialien, wie zum Beispiel Cluster oder geringste Stoffmengen eines oder mehrerer chemischer Reagenzien oder ähnlich können gezielt auf der Oberfläche eines Festkörpers verschoben werden. Damit ist man in der Lage, auch Muster aus festen Stoffen kleinster Menge an dieser Oberfläche zu definieren.

Die "Oberfläche" des beschriebenen Festkörpers kann durch zusätzliche Massnahmen wie Mikro- oder Nanostrukturierung darüberhinaus noch funktionalisiert werden, so zum Beispiel durch Modulation der Benetzungseigenschaften der Oberfläche, Strukturierung der Oberfläche zur Definition bestimmter Temperaturgradienten etc., mit Hilfe derer an bestimmten Stellen der Festkörperoberfläche analytische Methoden eingesetzt oder physiko-chemische Prozesse eingeleitet werden können.

Beschreibung des Verfahrens:

An der Oberfläche des Festkörpers wird mindestens eine akustische Oberflächenwelle generiert, die im Falle eines piezoelektrischen Festkörpers von starken elektrischen Feldern und Potentialen begleitet wird. Damit besteht durch Wechselwirkung von kleinen Teilchen, Flüssigkeiten oder Gasen mit der mechanischen periodischen Verformung der Oberfläche oder aber durch Wechselwirkung mit den die Welle begleitenden elektrischen Feldern die Möglichkeit, diese Teilchen, Flüssigkeiten oder Gase gezielt zu bewegen. Betrag und Richtung der jeweiligen Geschwindigkeit sind extern vorherbestimmbar. Durch zusätzliche Funktionalisierung der Oberfläche oder bestimmter Teile der Oberfläche wie zum Beispiel die gezielte Einstellung der Benetzbarkeit, der Definition von Gräben oder Kanälen, von Ventilen und Reaktionskammern, der Definition von miniaturisierten Heizungen oder Bereichen mit statisch einstellbaren elektrischen Feldern etc. eröffnet ein weites Feld für mögliche Anwendungen, die von der Physik über die Chemie bis hin zu Biologie und Gentechnik reichen.

Wixforth

5 **Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation von Materie auf Festkörperoberflächen**

10 **Beschreibung**

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren entsprechend dem Oberbegriff des Anspruchs I.

Mittels akustischer Oberflächenwellen (OFW) können kleinste Mengen von Materie an der Oberfläche eines Festkörpers gezielt bewegt werden. Dabei seien unter "Materie" Gase, Flüssigkeiten, feste Stoffe, aber auch biologische Systeme wie Zellen, Makromoleküle und genetisches Material verstanden. Durch eine Funktionalisierung der Festkörperoberfläche werden Bereiche der Festkörperoberfläche definiert, auf denen kleine Mengen von Materie lokalisiert oder bewegt werden kann. Die Funktionalisierung beruht in einer bevorzugten Ausführungsform in einer Modulation der Benetzungseigenschaften der Festkörperoberfläche. Auch mikroskopische Gräben, Reservoirs und Barrieren können diesen Zweck erfüllen. Durch die Kombination mehrerer auf diese Weise an der Festkörperoberfläche definierter Bereiche können "Leiterbahnen", Mischkammern, Verzweigungen oder Netzwerke hergestellt werden. Die so erfolgte Definition eines komplexen Netzwerks von "Leiterbahnen" für Materietransport an der Oberfläche eines Festkörpers ermöglicht die Präparation ganzer funktioaler Einheiten zur physiko-chemischen oder biologischen Manipulation von Materie an der Oberfläche des Festkörpers ("Lab-on-a-chip").

30 **Stand der Technik:**

Die Bewegung von kleinen Materiemengen auf einem "Chip" werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt vornehmlich im Bereich der Flüssigkeiten durchgeführt. Dabei bedient man sich einerseits konventioneller Pumpsysteme (auch miniaturisierter Pumpen), die definierte Flüssigkeitsmengen entlang - durch Strukturierung von Festkörperoberflächen - definierter Kanäle bewegen. Diese konventionellen Pumpsysteme beruhen im Wesentlichen auf einer Miniaturisierung an sich bekannter Funktionseinheiten, die durch piezoelektrische oder rein mechanischen Aktuatoren angetrieben werden. Hierbei werden bereits Methoden der Mikromechanik eingesetzt, die auf einer erheblichen Miniaturisierung an sich bekannter Pumpmechanismen beziehungsweise an sich bekannter hydraulischer und hydrodynamischer Funktionsblöcke wie Ventile, Turbinen, Düsen etc. beruhen. Eine andere, in jüngster Zeit

weitverbreitete Art des Flüssigkeitstransports auf einem "Chip" beruht auf der Ausnutzung elektro-osmotischer oder elektrophoretischer Verfahren, bei denen ein elektrisches Feld entlang eines definierten Kanals eine Bewegung der Flüssigkeit bewirkt. Auf diesem Prinzip beruht eine Vielzahl bereits realisierter Lösungen zum gezielten Transport von Flüssigkeiten auf einer Festkörperoberfläche [1]. Die Bewegung kleiner Flüssigkeitsmengen (und gleichzeitig auch darin enthaltene Schwebeteilchen wie biologische Zellen) auf einem "Chip", wird bereits heute zur Analytik in der Biologie eingesetzt. Bereits beschrieben sind sogenannte "cell-sorter", bei denen eine Flüssigkeit mindestens zwei Arten von biologischen Zellen enthält, die dann an einer Verzweigung der miniaturisierten Kanäle bezüglich einer bestimmten Eigenschaft voneinander separiert werden können [2]. Die Zelleigenschaft, die die Sortierung beeinflusst, könnte entweder in der Form, der Größe oder einer anderen chemischen, biologischen oder physikalischen Eigenschaft begründet sein. Häufig wird eine spezielle Zellsorte mittels eines Fluoreszenzmarkers zum Beispiel als Resultat einer genetischen Manipulation markiert und dann durch Beleuchtung des Zellgemischs und der orts aufgelösten Fluoreszenz der markierten Zellen oder Moleküle die Sortierentscheidung getroffen [2].

Auch die Bewegung von kleinen Flüssigkeitsmengen durch den Impulsübertrag von einer elastischen Anregung der Festkörperoberfläche ("Welle") wurde bereits beschrieben [3,4]. Die speziellen Ausführungsformen der in den zitierten Patentschriften dargestellten Verfahren weisen jedoch gegenüber der hier beschriebenen Erfindung deutliche Einschränkungen bzw. Nachteile auf.

[1] s. zum Beispiel "Lab-on-a-Chip-Technologie : Revolution im (bio-) analytischen Labor Dr. Ordilio Müller, Agilent Technologies, in "Laborwelt 1/2000, pp. 36-38

[2] "A microfabricated fluorescence-activated cell sorter"

Anne Y. Fu et al., Nature Biotechnology 17, 1109 (1999).

[3] US Pat. US5674742: "Microfabricated reactor"

[4] US Pat. US6010316: "Acoustic micropump"

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der hier beschriebenen Erfindung ist die gezielte Bewegung kleinster Materiemengen auf und entlang der Oberfläche eines Festkörpers. Das Verfahren soll gleichzeitig in der Lage sein, kleinste Materiemengen zu portionieren und gegebenenfalls zu vereinzeln. Der Sammelbegriff "Materie" soll hier insbesondere Gase, Flüssigkeiten, Schwebeteilchen in Flüssigkeiten, hierbei insbesondere biologische Zellen oder Zellbestandteile sowie kleine Teilchen wie chemische Reagenzien einschliessen.

- Die Bewegung der kleinen Materiemengen soll dabei gerichtet und gezielt möglich sein. Dies geschehe insbesondere und beispielsweise zu dem Zweck, kleine Materiemengen zu speziell präparierten Bereichen der Festkörperoberfläche zu transportieren um sie dort bezüglich besonderer Merkmale zu sortieren, physikalische, chemische oder biologische Analysen oder Synthesen durchzuführen oder gezielte biologische oder physikalisch-chemische Prozesse einzuleiten. Der Transport der kleinen Materiemengen soll dabei entlang durch spezielle Verfahren definierte "Leiterbahnen" erfolgen, die auf der Festkörperoberfläche ein dem jeweiligen Zweck angepasstes Netzwerk bilden. Eine zusätzliche Funktionalisierung der Festkörperoberfläche an bestimmten Stellen soll die Möglichkeit bieten, gezielte Reaktionsbedingungen, wie z.B. Temperaturprofile oder Temperaturgradienten einzustellen. Weiterhin soll der Festkörper durch zusätzliche Funktionalisierung oder Strukturierung aktorische oder sensorische Eigenschaften aufweisen. So sollen z.B. Reaktionskammern, Mischkammern oder miniaturisierte Analysebereiche realisiert werden. Die verwendeten analytischen Methoden können zum Teil durch an sich bekannte durchgeführt werden, die aber durch das hier beschriebene Verfahren integriert und parallelisiert werden können. Insbesondere seien hier integrierte Lichtquellen wie Halbleiterlaserdioden und optische Detektoren zur Fluoreszenzanalyse, Verfahren zur Messung der elektrischen und dielektrischen Eigenschaften der transportierten Materie sowie der Massen- und Größenverteilung der Materiemengen genannt. Hierbei seien auch miniaturisierte Zentrifugen explizit erwähnt. Weiterhin soll die Möglichkeit gegeben sein, kleinste Materiemengen anhand von physikalischen, chemischen oder biologischen Eigenschaften zu sortieren und zu trennen. Explizit erwähnt sei auch die Manipulation von genetischem Material, etwa zur gezielten Synthese bestimmter Nukleotidsequenzen.
- Diese Aufgaben werden von der hier beschriebenen Erfindung entsprechend dem Oberbegriff des Anspruchs 1 gelöst.

Beschreibung der Erfindung

- Der Transport von Materie auf der Oberfläche eines Festkörpers entlang frei wählbarer und gezielt einstellbarer Trajektorien wird durch Impulsübertrag zwischen einer akustischen Oberflächenwelle und der zur transportierenden kleinen Materiemenge verursacht. Dazu wird an mindestens einer Stelle der Festkörperoberfläche ein entsprechender Schallwandler präpariert, über den eine hochfrequente akustische Oberflächenwelle entlang der Oberfläche des Festkörpers angeregt werden kann. Die akustische Oberflächenwelle kann dabei eine "Rayleigh-Welle", eine "Lamb-Welle", eine "Love-Welle" oder eine "Scherwelle" sein. Der zur Erzeugung der Oberflächenwelle präparierte Schallwandler wird bevorzugt in Form eines

sogenannten Interdigitalwandlers ausgeführt sein. Hier sind bevorzugte Ausführungsformen entweder an sich bekannte ungewichtete Wandler, gewichtete Wandler, unidirektional abstrahlende Wandler, fokussierende Wandler oder Wandler für Multifrequenzbetrieb. Materietransport erfolgt dann entlang der Ausbreitungsrichtung der Schallwelle, wobei der

5 Transport entweder über rein mechanischen Impulsübertrag oder durch Vermittlung elektrischer Kräfte auf geladene oder polarisierbare Materie erfolgt. Die dazu notwendigen elektrischen Felder begleiten die Schallwelle mit Schallgeschwindigkeit auf einem piezoelektrischen Substrat. Durch Superposition mehrerer Schallwellen kann ein resultierender Gesamtimpuls eingestellt werden, wodurch die Ausbreitungsrichtung der kleinen Materiemenge nicht
10 notwendigerweise parallel zur Ausbreitungsrichtung der Schallwellen erfolgen muß. Daneben kann für jede Welle die Frequenz, die Amplitude und auch die Phasenlage bzgl. einer anderen Welle gezielt eingestellt werden um somit komplexe Interferenz- bzw. Überlagerungsmuster zu erzeugen. Somit sind sowohl Betrag als auch die Richtung des Geschwindigkeitsvektors für den Materietransport gezielt und in weiten Grenzen frei einstellbar.

15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der hier beschriebenen Erfindung werden speziell Flüssigkeiten entlang der Oberfläche eines Festkörpers gezielt verschoben. Der "Pumpmechanismus" beruht wiederum auf dem oben beschriebenen Impulsübertrag zwischen Schallwelle(n) und der Flüssigkeit. Für die Flüssigkeit werden in der hier beschriebenen besonders bevorzugten Ausführungsform an der Oberfläche des Festkörpers "Leiterbahnen"
20 definiert, deren Funktion darin besteht, die Flüssigkeit bzw. deren Ausbreitung auf bestimmte Gebiete der Festkörperoberfläche zu begrenzen. Eine bevorzugte Ausführungsform dieser "Leiterbahnen" besteht in einer an sich bekannten, gezielten Modulation der Benetzungseigenschaften der Festkörperoberfläche beispielsweise durch die Definition hydrophober und hydrophiler Bereiche an der Oberfläche des Festkörpers. Dies kann entweder durch gezielte
25 Beschichtung von Teilen der Festkörperoberfläche oder durch Mikro- oder Nanostrukturierung gewisser Bereiche der Oberfläche des Festkörpers geschehen. Dabei kann die Form, die Lage und die Breite dieser "Leiterbahnen" beispielsweise über lithografische Techniken gezielt eingestellt werden. Durch den beschriebenen Transportmechanismus, der über akustische Oberflächenwellen vermittelt wird, ist ein direkter Kontakt der zu transportierenden
30 Materiemenge mit der "Pumpe" nicht notwendig, da die akustischen Wellen über die Schallwandler an beliebige Stellen der Festkörperoberfläche gestrahlt werden können. Sowohl Dauerbetrieb als auch ein gepulster Betrieb der akustischen Oberflächenwelle sind dabei möglich.

Die Kombination dieser "Leiterbahnen" mit auf ähnliche Weise funktionalisierten Bereichen des
35 Festkörpers, die dann als Reservoirs, Mischkammern, Analysestationen oder sensibilisierten Bereichen für Sensorikanwendungen dienen, erlaubt eine große Bandbreite möglicher Anwendungen der hier beschriebenen Erfindung als "lab-on-a-chip". Als besonderer

erfinderischer Vorteil sei erwähnt, dass sämtliche Prozeßschritte auf an sich bekannten Verfahren der Halbleitertechnologie beruhen und somit eine gezielte Anpassung des Chip-Layouts an ein spezielles Problem oder eine Anwendung schnell und kostengünstig erfolgen kann.

Die grundlegenden Mechanismen des Materietransports bei der hier beschriebenen Erfindung sei für eine beispielhafte Ausführungsform in Figur 1 skizziert.

Ein Schallwandler (1) generiert eine akustische Oberflächenwelle (2) auf einem piezoelektrischen Substrat (3). Aus einem Reservoir (4) wird entlang einer "Leiterbahn" (5) eine kleine Menge Flüssigkeit (6) in Richtung einer hier beispielhaft dargestellten Reaktions- oder Analysekommer (7) transportiert.

In Figur 2 wird eine weitere mögliche Ausführungsform der hier beschriebenen Erfindung, nämlich beispielhaft eine Mischkammer diesmal unter Verwendung mindestens zweier Ultraschallwandler dargestellt:

Ein Transducerpaar (8) erzeugt bei Anlegen einer hochfrequenten Wechselspannung eine akustische Oberflächenwelle, deren Ausbreitung je nach angelegter Frequenz oder Hochfrequenzamplitude entlang verschiedener Schallpfade (9) oder (10) entweder gleichzeitig oder nacheinander oder abwechselnd erfolgt (Multiplex). Aus zwei Reservoiren (11) und (12) werden beispielhaft zwei unterschiedliche Flüssigkeiten entlang der "Leiterbahnen" (13) in Richtung der Reaktions- oder Mischkammer (14) gepumpt. Da die Amplitude der Schallwellen einzeln einstellbar sind und auch Pulsbetrieb möglich ist, können wohldefinierte kleinste Flüssigkeitsmengen miteinander in Reaktion gebracht oder per Ultraschall durchmischt werden.

So werden parallele unabhängige Analysen bzw. Synthesen auf einem Chip mit nur einer Ansteuerung möglich.

In Figur 3 wird beispielhaft dargestellt, wie mit Hilfe der hier beschriebenen Erfindung Schwebeteilchen in einer Flüssigkeit (beispielsweise biologische Zellen) bezüglich einer bestimmten Eigenschaft sortiert werden können:

Ein Reservoir (4) enthalte beispielhaft eine Flüssigkeit, in der sich beispielhaft zwei Sorten biologischer Zellen (A) und (B) befinden. Ein Schallwandler (1a) erzeugt bei Anlegen einer geeigneten hochfrequenten Spannung eine akustische Oberflächenwelle, die per Impulsübertrag die Flüssigkeit samt den darin befindlichen Zellen aus dem Reservoir (4) in Richtung eines Analysebereichs (17) transportiert. Im Analysebereich werden beispielsweise die Zellen der Sorte (B) eindeutig identifiziert. Dies kann beispielsweise über die an sich bekannte Fluoreszenzmarker-Analyse geschehen, bei der der Zelltyp (B) mit einem Fluoreszenzmarker

markiert worden ist und durch Beleuchtung im Gebiet (17) zur Fluoreszenz angeregt wird. Ein optischer Detektor empfängt dieses Fluoreszenzlicht und löst dadurch einen Oberflächenwellenpuls am Schallwandler (1b) aus. Im Kreuzungsbereich (18) wird dann die so identifizierte Zelle (B) in das entsprechende Reservoir (15) weitertransportiert. Entsprechend werden Zellen des Typs (A) in das Reservoir (16) geladen.

Vorteile der Erfindung

10 Im Gegensatz zu den im Stand der Technik erwähnten Lösungen bietet die hier beschriebene Erfindung mehrere Vorteile für eine Verwendung gemäß der Aufgaben der Erfindung:

Die Manipulation bzw. die Bewegung von kleinen Materiemengen an der Oberfläche eines Festkörpers erfolgt ohne direkten Kontakt zwischen der eigentlichen "Pumpe" und der transportierten Materie. Das Verschieben der Materie wird allein durch Impulsübertrag von der akustischen Welle auf die zu transportierende Materie bewirkt. Hierbei kann der Impulsübertrag durch die mechanische Deformation der Festkörperoberfläche oder auch über elektrische Kräfte, vermittelt über die die Oberflächenwelle begleitenden piezoelektrischen Felder, erfolgen. Auch muß bei geschlossenen Flüssigkeitsvolumina nicht das gesamte Volumen von der Schallwelle bestrahlt werden, da aufgrund der Inkompressibilität von Flüssigkeiten der Antrieb eines kleinen Teilvolumens zum Verschieben des Gesamtvolumens ausreicht (vergleiche die beispielhaft in Figur 1 dargestellte Ausführungsform).

Die erreichbaren Transportgeschwindigkeiten sind bei dem hier beschriebenen Verfahren im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren deutlich höher. Große Strömungsgeschwindigkeiten und damit auch hohe "Taktraten" eines "lab-on-a-chip" sind zum Beispiel bei den elektro-osmotischen Verfahren nur durch hohe Feldstärken, geeignete Pufferlösungen und schmale Kanäle erreichbar. Die hier beschriebene Erfindung, bei der der Materietransport durch Impulsübertrag von einer Schallwelle vermittelt wird, erlaubt hohe Strömungs- und Prozessgeschwindigkeiten bei vergleichsweise kleinen elektrischen Feldstärken prinzipiell bis hinauf zur Schallgeschwindigkeit für Oberflächenwellen auf dem entsprechenden Substrat. Darüberhinaus sind, wie bereits oben ausgeführt, sowohl Betrag als auch Richtung des Geschwindigkeitsvektors in weiten Grenzen gezielt einstellbar. Das hier vorgestellte Verfahren ist überdies in weiten Bereichen skalierbar, da die Geschwindigkeit der zu bewegendes Materiemenge anders als bei elektro-osmotischen Verfahren nicht von der Kanalbreite abhängt.

Im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, die auf elektro-osmotischen Transportmechanismen beruhen, sind keine hohen Feldstärken zum Transport kleiner Flüssigkeitsmengen erforderlich. Diese hohen Feldstärken führen bei den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren neben unerwünschten elektrochemischen und elektrobiologischen Effekten auch zu einer unvermeidbaren Jouleschen Erwärmung der zu bewegend Materiemenge, die die Funktionalität des Chips beeinträchtigen kann. Die zu transportierenden kleinen Materiemengen befinden sich (abgesehen von einem evtl. hochfrequenten Wechselfeld, das die Oberflächenwelle begleitet) in einem feldfreien Raum. Dadurch werden die insbesondere für biologische Systeme wie Zellen schädlichen Effekte hoher elektrischer Felder vermieden. Auch wird vermieden, dass in den zu transportierenden Flüssigkeiten unerwünschte elektrochemische Effekte auftreten. Ein weiterer Vorteil gegenüber den auf elektro-osmotischen Effekten beruhenden Verfahren liegt in der prinzipiellen Unabhängigkeit der Funktionsweise des Pumpmechanismus von der Art und der chemischen Beschaffenheit der verwendeten Transport- oder Pufferflüssigkeit.

Die Definition von "Leiterbahnen" für Flüssigkeiten durch Modulation der Benetzungseigenschaften einer sonst planaren Oberfläche erspart das Ätzen von "Gräben", die in den im Stand der Technik erwähnten Verfahren ausschließlich verwendet werden. Neben einer deutlichen Vereinfachung der Herstellung dieser Leiterbahnen wird auf diese Weise gleichzeitig ein Verstopfen der kleinen Kanäle verhindert. Aus dem gleichen Grund ist eine eventuell notwendige Reinigung der Festkörperoberfläche im Vergleich zu den bereits bekannten Verfahren wesentlich einfacher sowie zeit- und kostengünstiger durchzuführen.

Das Benetzungsverhalten der in Planartechnik hergestellten Leiterbahnen für Flüssigkeiten, das auf einer Modulation der Benetzungseigenschaften der Festkörperoberfläche beruht, hängt ausser von der speziellen Funktionalisierung der Oberfläche (Beschichtung, mechanische Behandlung, Änderung der Komposition) selbst auch empfindlich von den transportierten Volumina ab. Auf diese Weise kann erreicht werden, dass bestimmte Bereiche entlang einer Leiterbahn bei Zufuhr von Überschuss-Flüssigkeit entweder benetzend sind oder nicht. Dadurch lassen sich zum Teil selbstorganisierende Ventilfunktionen realisieren.

Durch die spezielle Art des Transports von Materie, wie hier beschrieben, ist es im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren auch möglich, isolierte, kleine Materiemengen, insbesondere einzelne Flüssigkeitströpfchen, zu transportieren, zu portionieren oder zu vereinzeln. Für elektro-osmotische Verfahren ist stets ein voll befüllter Kanal erforderlich.

Durch Verwendung mehrerer Schallpfade durch verschiedene oder speziell ausgeführter Schallwandler ist es möglich, jeden beliebigen Punkt innerhalb der "beschallten" Fläche der Festkörperoberfläche zu adressieren.

- 5 Da sowohl die Richtung der effektiv wirksamen Oberflächenwelle auf der Festkörperoberfläche, wie auch deren Position und Amplitude gezielt und getrennt einstellbar sind, ist es möglich, die Transportgeschwindigkeit bezüglich Betrag und Richtung gezielt einzustellen. Damit ist es möglich, komplexe Transportstrecken und -trajektorien für kleine Materiemengen auf der Festkörperoberfläche zu definieren. Dies ist mit Hilfe geätzter Kanäle
10 nur bedingt möglich.

- Durch die gezielte Behandlung verschiedener Bereiche der Festkörperoberfläche kann Materietransport auch in Bereiche bestimmter Funktionalität erfolgen. Hierunter zählen beispielhaft Heizungen sowie Analysestationen, innerhalb derer die transportierte Materie
15 bezüglich Leitfähigkeit, Viskosität, dielektrischen Eigenschaften, Größe, Gewicht oder sonstigen physikalischen, chemischen oder biologischen Parametern charakterisiert werden. Dabei ist ein besonderer erfinderischer Vorteil, dass eine solche Analysestation ebenfalls mit akustischen Oberflächenwellen realisiert werden kann [Dt. PA 1999 44 452.8, "PosDet", Beil, Streibl, Wixforth]. Pumpe, Sensor und Transportmechanismus funktionieren somit nach
20 demselben Prinzip und können in einem Prozessschritt realisiert werden.

- Im Gegensatz zu den im Stand der Technik dargestellten Lösungen existiert bei der hier beschriebenen Erfindung eine wohldefinierte rein elektrische Schnittstelle zwischen dem "Chip" und einer eventuellen externen Ansteuerungs- und Kontrollelektronik. Es ist sogar denkbar, die
25 notwendigen Schallwellen bzw. Pulssequenzen über die drahtlose Einstrahlung einer hochfrequenten Wechselspannung anzusteuern.

- Da der Impulsübertrag einer akustischen Welle auf beispielhaft eine Flüssigkeit mit darin enthaltenen Schwebeteilchen wie biologische Zellen sowohl in Richtung als auch Betrag in
30 weiten Bereichen frei wählbar ist, lassen sich auch komplexere Analysestationen wie Mikrozentrifugen auf diese Art realisieren.

- In Figur 4 sei eine Ausführungsform einer solchen Mikrozentrifuge beispielhaft skizziert:
Ein Schallwandler (1) erzeugt eine akustische Oberflächenwelle, die sich entlang eines
35 Schallpfades (2) entlang der Oberfläche eines Festkörpers ausbreitet. Aus einem Reservoir (4) wird beispielhaft eine Flüssigkeit entlang definierter "Leiterbahnen" in einen Bereich (19) transportiert, der beispielhaft kreisförmig ausgelegt ist. Durch den Impulsübertrag von der

Welle auf die Flüssigkeit wird diese im Bereich (19) in Rotation versetzt. Dadurch werden in der Flüssigkeit beispielhaft enthaltene Schwebeteilchen (auch biologisches Material) gemäß ihrer Masse durch die auftretenden Zentrifugalkräfte mehr oder weniger stark an den Rand der "Zentrifuge" (18) getrieben. An bestimmten Stellen werden nun Teilchen einer bestimmten Masse und eines bestimmten Strömungswiderstandes den Rand der Zentrifuge erreichen, wo sie über eine weitere Leiterbahn in entsprechenden Reservoirs (20) und (21) abgeladen werden.

Kombinationen der hier beispielhaft skizzierten Ausführungsformen der Erfindung ermöglichen viele andere Ausführungsformen, die in ihrer Gesamtheit als "Baukasten" für ein "Labor auf dem Chip" betrachtet werden können. Der modulare Aufbau des "lab-on-a-chip" erlaubt es darüberhinaus, die Eigenschaften des Gesamtsystems durch Verknüpfung der entsprechenden Eigenschaften der einzelnen Elemente mittels geeigneter Software zu simulieren.

Bezugszeichenliste:

- (1) Interdigitaler Schallwandler
- (2) Schallpfad
- (3) Piezoelektrisches Substrat
- (4) Reservoir für beispielhaft eine Flüssigkeit
- (5) "Leiterbahn" für Flüssigkeiten
- (6) Kleine Flüssigkeitsmenge
- (7) Auffang-Reservoir für eine Flüssigkeit
- (8) Doppeltransducerstruktur
- (9) Schallpfad Nummer eins
- (10) Schallpfad Nummer zwei
- (11) Vorrats-Reservoir für Flüssigkeit A
- (12) Vorrats-Reservoir für Flüssigkeit B
- (13) Leiterbahnen für Flüssigkeitstransport
- (14) Auffangbehälter bzw. Reaktionskammer
- (15) Sammelreservoir für Flüssigkeit B
- (16) Sammelreservoir für Flüssigkeit A
- (17) Analysebereich
- (18) Verzweigung von Leiterbahnen
- (19) Mikrozentrifuge
- (20) Auffangbehälter für Spezies A
- (21) Auffangbehälter für Spezies B

Patentansprüche:

1.

5 Vorrichtung und Verfahren zur gezielten und gerichteten Manipulation einer Materiemenge auf der Oberfläche eines Festkörpers,

dadurch gekennzeichnet,

10 dass die Manipulation der Materiemenge eine Bewegung mindestens einer Materiemenge durch den Impulsübertrag zwischen mindestens einer akustischen Welle entlang mindestens einer definierten Leiterbahn auf der Festkörperoberfläche zum Zweck der Analyse, der Synthese, der Trennung, der Durchmischung oder der Portionierung bewirkt.

2.

15 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

20 dass die zu manipulierende Materiemenge in Form mindestens einer Flüssigkeit, mindestens eines Gases, mindestens eines festen Körpers oder Kombinationen, Mischungen und Dispersionen dieser Aggregatzustände vorliegt.

3.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

25 dadurch gekennzeichnet,

30 dass die festen Körper durch anorganische Reagenzien aber auch durch organisches Material wie Zellen, Moleküle, Makromoleküle und insbesondere genetisches Material in vitro und in vivo dargestellt sind.

4.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

35 dass die akustischen Wellen auf der Oberfläche des Festkörpers durch elektrisch angeregte akustische Oberflächenwellen realisiert werden.

5.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass sich mindestens ein Teil der Festkörperoberfläche piezoelektrisch verhält oder piezoelektrisch beschichtet ist.

6.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

10

dadurch gekennzeichnet,

dass die Leiterbahnen zur Lokalisierung und Bewegung von Materiemengen gemäß Patentanspruch 2 auf der Festkörperoberfläche durch gezielte Modulation der Benetzungseigenschaften verschiedener Bereiche der Festkörperoberfläche dargestellt werden.

15

7.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 entlang mindestens einer Leiterbahn durch Impulsübertrag von mindestens einer akustischen Welle von mindestens einem Vorrats-Reservoir in mindestens ein Auffang-Reservoir transportiert wird.

8.

25 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 innerhalb mindestens eines Bereichs entlang mindestens einer Leiterbahn oder eines Reservoirs bezüglich mindestens einer physikalischen, chemischen oder biologischen Eigenschaft analysiert und gegebenenfalls von der restlichen Materiemenge separiert wird.

9.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 in mindestens einem Bereich auf der Festkörperoberfläche durch chemische, physikalische oder biologische Prozesse modifiziert wird.

10.

10 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass mindestens zwei Materiemengen gemäß Patentanspruch 2 in mindestens einem Bereich auf der Festkörperoberfläche durch gezielte und gerichtete Bewegung zum Zweck mindestens einer physikalischen, chemischen oder biologischen Reaktion in Kontakt gebracht werden.

11.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 1,

20 dadurch gekennzeichnet,

dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch mindestens eine akustische Welle in mindestens zwei kleinere Untermengen getrennt wird.

12.

25 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 4,

dadurch gekennzeichnet,

dass die akustischen Oberflächenwellen Rayleigh-Wellen, Lamb-Wellen, Love-Wellen, Scherwellen oder Kombinationen aus diesen darstellen.

30

13.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 4,

dadurch gekennzeichnet,

- 35 dass die akustischen Oberflächenwellen mittels mindestens eines Oberflächenwellen-Schallwandlers an mindestens einem Ort der Festkörperoberfläche erzeugt werden.

14.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 4,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass die akustischen Oberflächenwellen gemäß Patentanspruch 12 an mindestens einem Ort der Festkörperoberfläche von mindestens einem Oberflächenwellen-Schallwandler gemäß Patentanspruch 13 über den piezoelektrischen Effekt erzeugt werden.

15.

- 10 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 4,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass der Impulsübertrag zwischen mindestens einer akustischen Oberflächenwelle gemäß Patentanspruch 12 und mindestens einer Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch die die Welle begleitende mechanische Deformation der Festkörperoberfläche vermittelt wird.

16.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 4,

- 20 dadurch gekennzeichnet,

dass der Impulsübertrag zwischen mindestens einer akustischen Oberflächenwelle gemäß Patentanspruch 12 und mindestens einer Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch die im piezoelektrischen Substrat oder mindestens im piezoelektrischen Bereich der Festkörperoberfläche die Welle begleitenden elektrischen Felder vermittelt wird.

25

17.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 auf mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche durch gezielte Modulation der Benetzungseigenschaften dieses Bereiches statisch oder dynamisch lokalisiert wird.

18.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass durch die Modulation der Benetzungseigenschaften der Festkörperoberfläche mindestens ein Bereich auf der Festkörperoberfläche definiert ist, entlang dessen mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch Impulsübertrag von einer akustischen Oberflächenwelle bewegt werden kann.

10 19.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens eines Teils der Festkörperoberfläche durch lithografische Definition mindestens eines hydrophoben und mindestens eines hydrophilen bzw. mindestens eines lipophoben und mindestens eines lipophilen Bereiches erreicht wird.

20.

- 20 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- dass mindestens ein Teil der Festkörperoberfläche als Vorrats-Reservoir für die Lieferung mindestens einer Materiemenge ausgelegt oder über Zuleitungen mit mindestens einem externen
25 Vorrats-Reservoir verbunden ist.

21.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

- 30 dadurch gekennzeichnet,

dass mindestens ein Teil der Festkörperoberfläche in Form eines Auffang-Reservoirs ausgeführt oder über Zuleitungen mit mindestens einem externen Auffang-Reservoir verbunden ist.

22.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass mindestens ein Vorrats-Reservoir gemäß Patentanspruch 20 und mindestens ein Auffang-Reservoir gemäß Patentanspruch 21 durch mindestens eine Leiterbahn gemäß Patentanspruch 18 verbunden sind.

23.

10 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass mindestens eine Leiterbahn gemäß Patentanspruch 18 eine Verzweigung zu mindestens einer weiteren Leiterbahn gemäß Patentanspruch 18 aufweist.

24.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass Betrag und Richtung des Geschwindigkeitsvektors für den Transport einer Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 auf mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche durch die Amplitude und die Ausbreitungsrichtung mindestens einer akustischen Oberflächenwelle eingestellt werden.

25. 25.

25 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass Betrag und Richtung des Geschwindigkeitsvektors für den Materietransport auf mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche durch die Überlagerung mindestens zweier akustischer Oberflächenwellen eingestellt werden.

26.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch Wechselwirkung mit mindestens einer akustischen Oberflächenwelle bezüglich ihrer Masse analysiert wird.

27.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8,

10

dadurch gekennzeichnet,

dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 bezüglich ihrer Größe analysiert wird.

15 28.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch Wechselwirkung mit mindestens einer akustischen Oberflächenwelle bezüglich ihrer optischen, magnetischen, elektrischen und dielektrischen Eigenschaften analysiert wird.

29.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8, Patentanspruch 26, Patentanspruch 27 und

25 Patentanspruch 28,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 auf mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche durch Modulation oder Beschichtung dieses Teils der Festkörperoberfläche über Chemisorption oder Physisorption zum Zwecke der Analyse gemäß Patentansprüchen 26, 27 und 28 reversibel und vorübergehend immobilisiert wird.

30.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 9,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch Funktionalisierung mindestens eines Bereichs der Oberfläche des Festkörpers hinsichtlich ihrer physikalischen, chemischen oder biologischen Eigenschaften modifiziert werden kann.

31.

10 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 10,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass mindestens zwei Materiemengen gemäß Patentanspruch 2 in mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche zum Zweck der Synthese, der Durchmischung oder einer anderen physikalischen, chemischen oder biologischen Reaktion in Kontakt gebracht werden.

32.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 10,

- 20 dadurch gekennzeichnet,
dass mindestens zwei Materiemengen gemäß Patentanspruch 2 durch Wechselwirkung mit mindestens einer akustischen Oberflächenwelle mechanisch durchmischt werden.

33.

25 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 10,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass mindestens eine Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 durch Wechselwirkung mit mindestens einer akustischen Oberflächenwelle in mindestens einem Bereich der Festkörperoberfläche in Rotation versetzt wird.

34.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 10,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass mindestens ein fester Bestandteil der Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 in der gemäß Patentanspruch 33 in Rotation versetzten Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 aufgrund von Fliehkräften in mindestens einen anderen Bereich der Festkörperoberfläche bewegt wird.

35.

10 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens eines Teils der Festkörperoberfläche durch Silanisierung dieses Teils der Festkörperoberfläche erreicht wird.

36.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens eines Teils der Festkörperoberfläche durch Beschichtung dieses Teils der Festkörperoberfläche mit einem im Vergleich zur freien Festkörperoberfläche hydrophoberen bzw. lipophoberen Material erreicht wird.

25 37.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 30 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens eines Teils der Festkörperoberfläche durch Beschichtung dieses Teils der Festkörperoberfläche mit einem im Vergleich zur freien Festkörperoberfläche hydrophileren bzw. lipophileren Material erreicht wird.

38.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens zweier Bereiche der Festkörperoberfläche durch Beschichtung dieser Bereiche der Festkörperoberfläche mit einerseits einem hydrophilen bzw. lipophilen Material und andererseits durch Beschichtung dieser Bereiche der Festkörperoberfläche mit einem hydrophoben bzw. lipophoben Material erreicht wird.

10

39.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass die Modulation der Benetzungseigenschaften mindestens eines Teils der Festkörperoberfläche durch geeignete laterale Mikro- oder Nanostrukturierung dieses Teils der Festkörperoberfläche erreicht wird.

40.

- 20 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet,

- dass mindestens ein Teil der Festkörperoberfläche durch geeignete Mikro- oder Nanostrukturierung ein Netzwerk in Form von Mikro- oder Nanokanälen darstellt, das die
25 Funktion eines künstlichen Gels oder Siebes für (elektro-)phoretische Prozesse übernimmt und so die Größentrennung der Bestandteile mindestens einer Materiemenge nach Patentanspruch 2 erlaubt.

41.

- 30 Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet,

- dass auf mindestens einem Teil der Festkörperoberfläche durch geeignete Beschichtung und Strukturierung ein extern ansteuerbares Ventil zur Unterbrechung bzw. Umleitung des
35 Transports mindestens einer Materiemenge gemäß Patentanspruch 2 definiert ist.

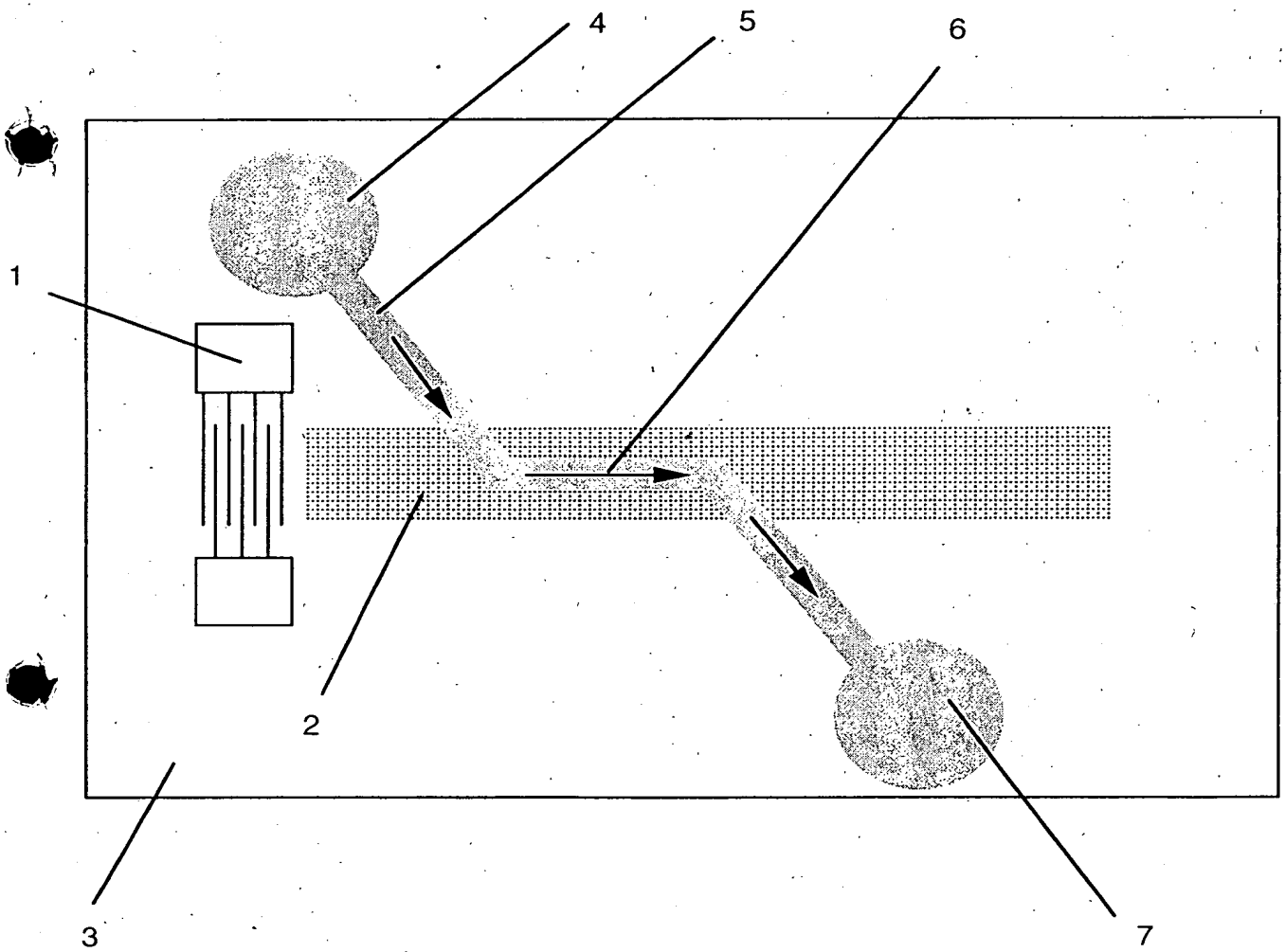
42.

Vorrichtung und Verfahren nach Patentanspruch 12,

dadurch gekennzeichnet,

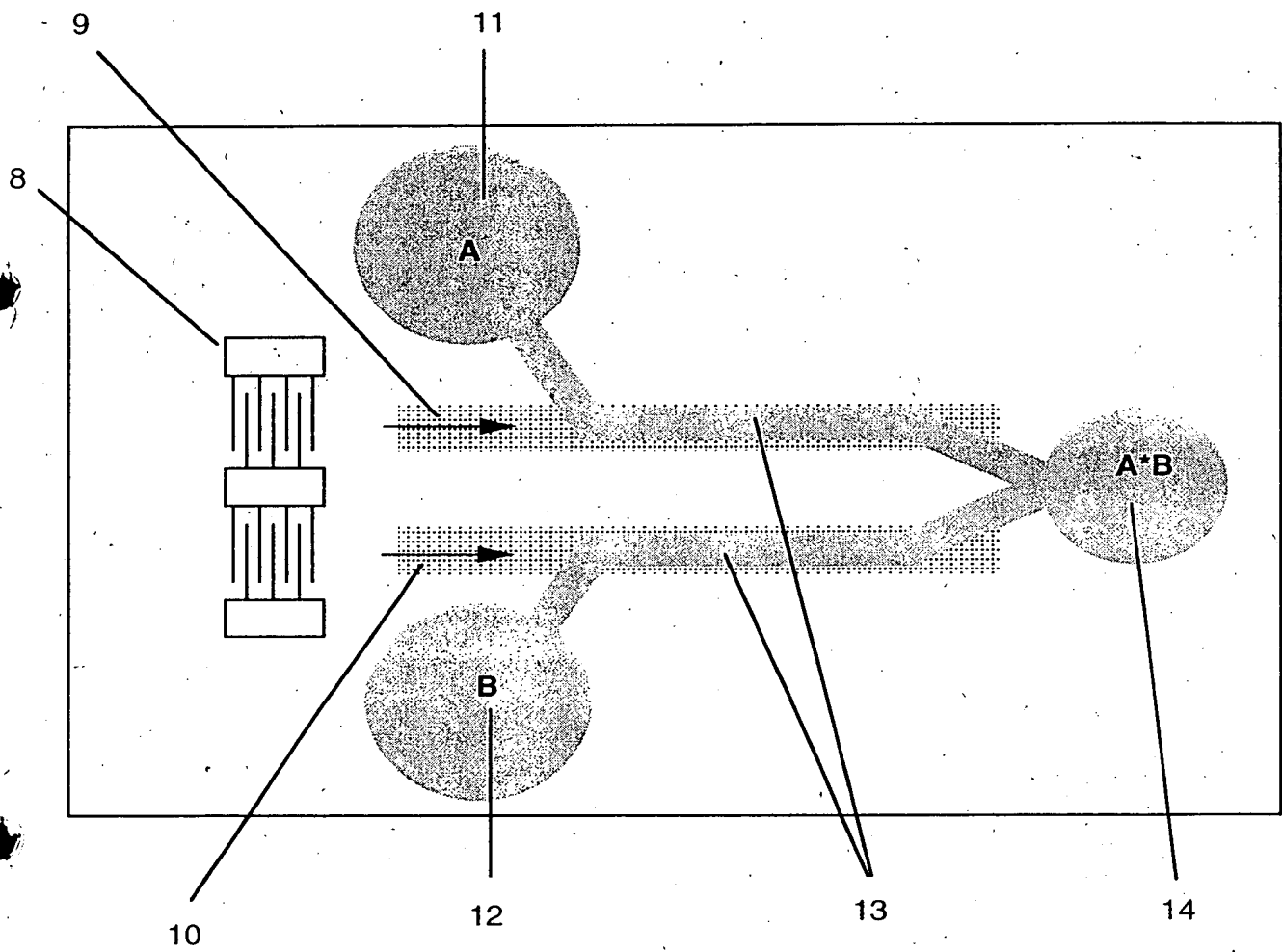
- 5 dass auf mindestens einem Teil der Festkörperoberfläche durch geeignete bzw. Beschichtung und Strukturierung eine Variation der Temperatur möglich ist.

Figur 1

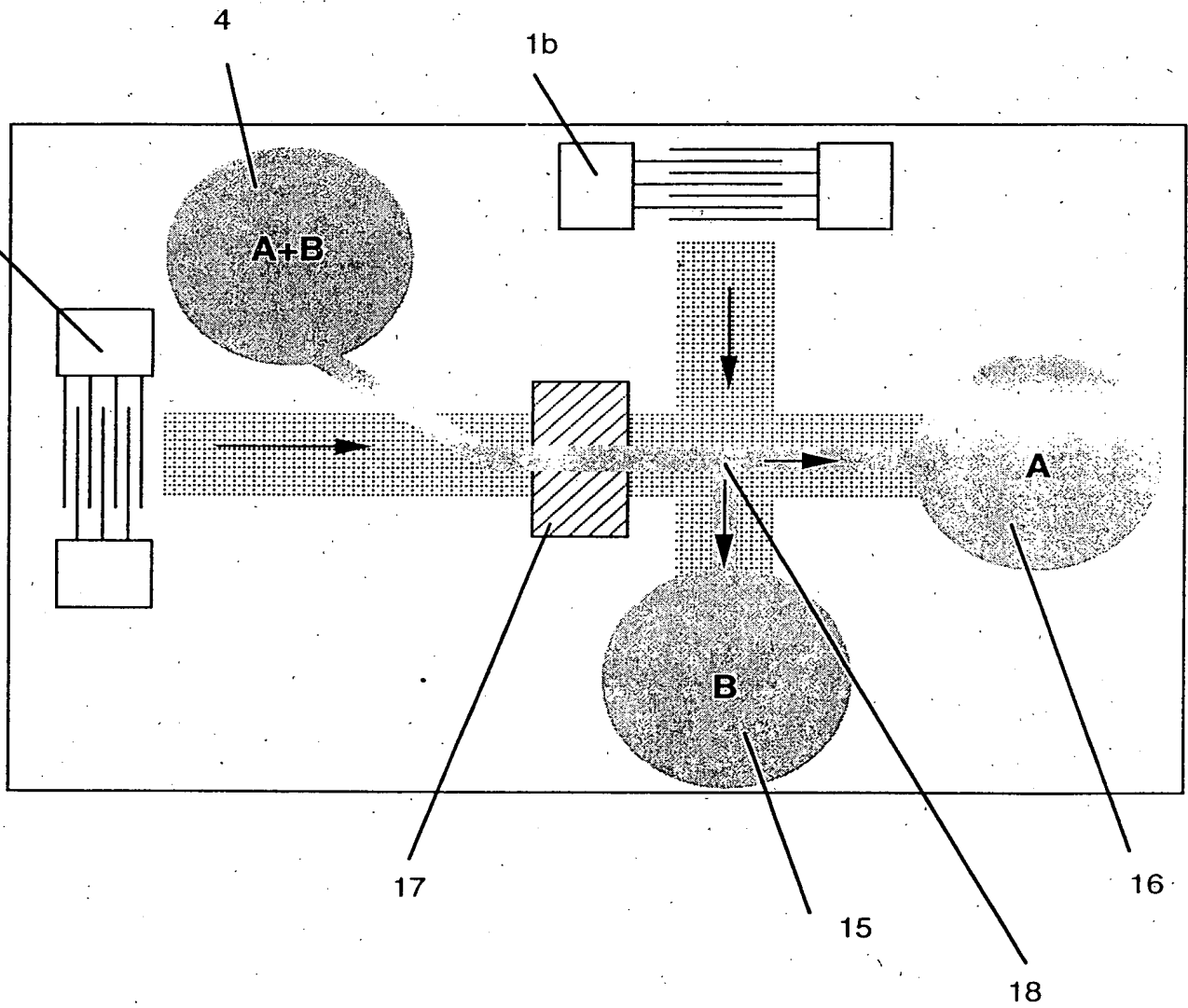


Wixforth

Figur 2



Figur 3



Figur 4

